

## ABSTRACT

Blodprøver anvendes i stort omfang, når en diagnose skal stilles, når en behandling skal følges, og når der skal screenes for sygdom.

Når undersøgelsen anvendes til afklaring af en diagnose, vil resultatet blive sammenlignet med et referenceinterval. Referenceintervallet angiver 95 % konfidensintervallet for "ikke syge". Det betyder, at værdier, der ligger lige udenfor referenceintervallets grænser, ikke er en sikker indikator for sygdom. Resultatet kan stamme fra en af de 5 % "ikke syge", der helt normalt har et resultat uden for disse grænser.

Skal analysen anvendes til behandlingskontrol, er viden om analysens totale variation vigtig. Det er af betydning, når man skal vurdere, om der er sket en ændring hos patienten, eller om den observerede forskel alene skyldes analytisk og biologisk variation.

Når biomarkører anvendes til screening, er det vigtigt at kende analysens diagnostiske sensitivitet og specificitet, dvs. hvor stor en fraktion af de syge der har en positiv test, og hvor stor en fraktion af de "ikke syge", der har en negativ test. Desuden skal der tages højde for forekomsten af sygdommen i den screenede befolkningsgruppe, jo lavere forekomst, jo større er risikoen for, at en "ikke syg" bliver klassificeret som syg.

**EMNEORD** General clinical biochemistry | blood tests | diagnostic



Henvendelse til forfatter:

**EBBA NEXØ**  
e.nexo@dadlnet.dk

## Brug af blodprøver

**EBBA NEXØ**, professor, dr.med., Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, Aarhus

► Accepteret til publikation den 6. november 2018

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

**E** **N DIAGNOSE STILLES** sædvanligvis ved en samlet vurdering af anamnesen, den kliniske og den parakliniske undersøgelse. Den parakliniske (indirekte) undersøgelse kan omfatte billeddiagnostik, blodprøve, ekg eller biopsi. Sådanne undersøgelser har også deres plads, når en behandling skal følges over tid, eller når der skal screenes for sygdom.

En rationel anvendelse af resultaterne kræver et basalt kendskab til den anvendte undersøgelse.

Generelle forhold omkring brug af parakliniske undersøgelser belyses i denne artikel med udgangspunkt i blodprøveanalyser.

### HVAD KAN EN BLODPRØVE FORTÆLLE

En blodprøve afspejler, hvad der sker i organismen (Tabel 1). Stoffer, der er optaget i tarmen, skal igennem blodet for at komme rundt i kroppen. Det samme gælder fx hormoner, der dannes et sted i kroppen, men som skal bruges andre steder. Også langt de fleste affaldsstoffer skal gennem blodet for at blive udskilt i tarmen, i urinen eller med udåndingsluften. Og sker der noget med organismens celler, vil koncentrationen af celledspecifikke stoffer kunne stige eller falde i blodet.

En blodprøve rummer således viden om det, vi spiser, og det, vi danner i kroppen. For at udnytte al denne viden skal en række forhold være på plads. Vi skal kunne måle stoffet i blodet. Vi skal vide, hvad der påvirker koncentrationen, og om koncentrationen ændrer sig ved den sygdom, vi ønsker at finde eller følge.

### FØR EN NY BLODPRØVE INDFØRES

Udvikling af nye blodprøver bygger på forskning. Forskning kan gå specifikt efter at finde en biomarkør, der er bedre til at sandsynliggøre en bestemt diagnose eller til at følge resultatet af en behandling end de hidtidigt brugte metoder. Det har været drivkraften bag nogle af de tumormarkører, vi i dag anvender, som fx Ca125, der anvendes ved opfølgning af ovariecancer (1). Forskning kan også være rettet mod at afdække interessante biokemiske og patofysiologiske forhold som fx opdagelsen af, hvordan et højt niveau af glukose kan medføre dannelse af en

speciel form af hæmoglobin, HbA1C. En sådan ny viden har efterfølgende kunnet omsættes til en blodprøve af betydning for både diagnostik og opfølgning af patienter med diabetes (2).

Uafhængigt af, hvordan kimen til en ny blodprøve kommer i stand, skal en række forhold være på plads, før den kan anvendes i det daglige kliniske arbejde (Tabel 2) (3).

Analytiske forhold skal afklares. Er der andre stoffer, som fejlagtigt medbestemmes, og påvirkes analysen af andre forhold som fx begrænset holdbarhed. Hvor meget varierer resultatet, hvis den samme prøve analyseres mange gange efter hinanden. Variationen beskriver analysens præcision og opgives oftest som en variationsprocent (CV %). Det skal også sikres, at analysen er kalibreret, så man ved analyse af den samme prøve over tid opnår et resultat, der ikke systematisk skrider til højere eller lavere værdier (beskrives som analysens akkuratess). Kun analyser, der har en acceptabel præcision og akkuratess, kan anvendes i klinikken (4).

Forhold af direkte relevans for analysens kliniske duelighed skal være på plads. Skal patienten være fastende. Hvilke krav er der til transport mellem prøvetagning og analysested, og kan analysen udføres hurtigt nok til, at resultatet er relevant for patientens diagnose/behandling. Vigtige parametre er desuden referenceintervallet og analysens diagnostiske sensitivitet og specificitet, se nedenfor.

Referenceintervallet er almindeligvis udarbejdet, så det dækker 95 % af de resultater, man vil få, hvis man undersøger personer, der ikke er syge. Referenceintervallet kan være forskelligt afhængigt af køn og livscyklus (alder, graviditet m.m.). Hvis analyserne er udført på et af landets klinisk biokemiske hospitalsafdelinger, vil svaret som hovedregel blive afgivet sammen med det relevante referenceinterval, eller når det drejer sig om analyse af farmaka sammen med et terapeutisk interval. (5,6). Karakteristika for udvalgte blodprøver er illustreret i Tabel 3.

Den diagnostiske sensitivitet og specificitet udregnes ved at udføre analysen på grupper af patienter, der med sikkerhed enten har den sygdom, analysen skal anvendes til at diagnosticere, eller med sikkerhed ikke har denne sygdom. Den diagnostiske sensitivitet fortæller, hvor stor en fraktion af patienter med den givne sygdom der har et patologisk resultat, medens den diagnostiske specificitet angiver fraktionen af raske personer, der har et normalt svar (6).

I de følgende sektioner illustreres, hvordan analysens karakteristika kan få betydning for den praktiske brug af blodprøver.

## DIAGNOSTIK AF SYGDOM

*Tandlægen får en patient i stolen med en rød og glat tunge. Patienten fortæller, at hun gennem længere tid er blevet tiltagende træt og glemsom, og at hun nu er under udredning for vitamin B12-mangel. Hun har i første omgang fået taget blodprøve til analyse af B12.*

En meget lav værdi vil tyde på, at patienten har B12-mangel. Er værdien tæt på referenceintervallets nedre grænse, er diagnosen usikker. Patienten kan have B12-mangel, men kan også høre til de 2,5 % af "ikke syge", der har værdier under referenceintervallets nedre grænse.

Er værdien høj, kan B12-mangel næppe forklare patientens symptomer, men ligger resultatet lige over referenceintervallets

## Klinisk relevans

**I Danmark rekvireres der hvert år mere end 75 millioner blodprøver. Den rette brug af de mange prøver kræver viden om analysernes styrker og svagheder, når de anvendes i forbindelse med at stille en diagnose, at følge en behandling eller at screene for sygdom.**

## Blodprøvetyper

<b>Optag i tarmen</b>	Vitaminer - B12 Sporstoffer - jern
<b>Forskelligt produktions- og funktionssted</b>	Hormoner - T <sub>3</sub> -(thyroidea)
<b>Affaldsstoffer</b>	Kreatinin (nyrefunktion)
<b>Syge celler</b>	Tumormarkører

**Tabel 1.** Blodprøven afspejler, hvad der sker i organismen.

**Table 1.** The blood sample reflects what happens in the organism.

## Analysekrav

<b>Målemetoden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Påvirket af andet end det stof, der skal måles</li> <li>• Acceptabelt analytisk skred over tid (akkuratess)</li> <li>• Acceptabel analysevariation (præcision, CV %)</li> <li>• Eget til automatisering</li> </ul>
<b>Klinisk duelighed</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komponentens stabilitet - kan prøven transporteres til laboratoriet</li> <li>• Referenceinterval, forskelle i køn, døgn- og livscyklus</li> <li>• Forskel ved gentagne målinger på samme person (biologisk variation)</li> <li>• Forskel mellem raske og syge (diagnostisk sensitivitet og specificitet)</li> </ul>

**Tabel 2.** Indførelse af en ny blodprøve.

**Table 2.** Introduction of a new blood test.

nedre grænse, kan B12-mangel ikke udelukkes. Det skyldes, at analysens diagnostiske sensitivitet er forholdsvis lav.

Hvis analyse af blodet for B12 ikke giver et klart svar, må der suppleres med andre analyser som fx MMA (methylmalonsyre), der opfores ved B12-mangel (7). ▶

## Udvalgte blodprøver

	Reference-interval	Anvendelse	Bemærkninger	CV % (total %)*
<b>P-Vitamin B12</b> pmol/L	200-600	Diagnostik af vitamin B12-mangel	Resultat på 125-250 bør medføre yderligere undersøgelse	~14 (~46)
<b>B-HbA1C mmol/mol</b> (mol/L)**	31-44 (5,4-7,3)	Diagnostik og monitorering af diabetes	Diagnose: $\geq 48$ (7,8) Monitorering: Grænse fastsættes individuelt	~5 (~10)
<b>P-C-reaktivt protein</b> [CRP] mg/L	< 0,8	Opfølgning af infektions- og inflammations- tilstande	Stiger hurtigt (typisk indenfor 8 timer) - og falder lige så hurtigt Høj sidst i graviditeten	~10 (~50)
<b>P-kolesterol HDL</b> mmol/L	K > 1,2 M > 1,0	Udredning og kontrol af hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi	HDL kolesterol/total kolesterol ratio kan anvendes som mål for kardiovaskulær risiko.	~7 (~20)
<b>P-kolesterol</b> mmol/L	< 5,0	Udredning og kontrol af hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi	Jo højere værdi, jo højere kardiovaskulær risiko	~5 (~20)
<b>P-Triglycerid</b> mmol/L	< 1,7	Udredning og kontrol af hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi	Jo højere værdi, jo højere kardiovaskulær risiko Værdier > 10 øger risiko for pancreatitis	~10 (~50)

\* CV % angiver et estimat for den analytiske usikkerhed. Total angiver et estimat for ændring mellem to målte værdier, der er sikkert forskellige (omfatter både analytisk og biologisk variation).

\*\*Koncentrationen kan enten opgives som mmol glukosyleret hæmoglobin/mol hæmoglobin (mmol/mol) eller omregnet til den gennemsnitlige koncentration af glukose (mmol/L)

**Tabel 3.** Summarisk information om udvalgte analyser. P (plasma) og B (blod) angiver det materiale, analysen er udført på. K: kvinder; M: mænd. For detaljer henvises til informationer fra de enkelte klinisk biokemiske afdelinger, fx <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprover-og-biokemi/Til-fagfolk/analysefortegnelsen>

**Table 3.** Summary information for selected analyses. P (plasma) and B (blood) indicate the material on which the analysis is performed. K: women; M: men. For details refer to information from the individual clinical biochemical departments, for example <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprover-og-biokemi/Til-fagfolk/analysefortegnelsen>

Eksemplet viser, at en blodprøve er et vigtigt værktøj, når lægen skal stille en diagnose, men det understreger også, at en blodprøve ikke er et magisk spejl, der kan give hele sandheden. Når en blodprøve skal anvendes til at stille en diagnose, skal den altid tolkes sammen med patientens symptomer og sammen med alle de andre oplysninger, lægen måtte have. Ofte vil den indledende blodprøve ikke give et klart svar, men blot fortælle, om yderligere udredning er påkrævet.

### BEHANDLINGSKONTROL

*Tandlægen ser progression i sin diabetespatients parodontitis. Patienten fortæller, at han netop har fået taget kontrolblodprøver, og når svaret foreligger, skal behandlingen måske justeres.*

Den hyppigst anvendte analyse til kontrol af diabetesbehandling er HbA1C. Analysen måler hæmoglobin, der har fået tilkøbet et glukosemolekyle. Resultatet for HbA1C er proportionalt med den gennemsnitlige koncentration af glukose over en længere periode. Dette fordi levetiden for erythrocytter, og dermed hæmoglobin, er ca. 120 dage.

Lægen vil i sin tolkning af resultatet tage højde for forhold, der kan påvirke koncentrationen af HbA1C. Hvis patienten har en sygdom med ændret levetid af erythrocytterne (fx jernmangel, lever- eller nyresygdomme), kan HbA1C vise falske for læ-

ve værdier, og det samme gælder, hvis patienten for nylig har modtaget transfusionsbehandling. Først og fremmest vil lægen sammenholde resultatet for HbA1C med tidligere målinger på patienten og anvende sin viden om analysens samlede variation (Tabel 3). Kun hvis resultatet har ændret sig mere, end hvad man kunne vente i forhold til analysens totale variation, vil resultatet skulle medføre overvejelse om behandlingsændring.

Det er vigtigt at huske, at analyseresultater for blodprøver kan variere, selv om sygdommen er uændret. Det er specielt vigtigt, når der er tale om fx en tumormarkør, fordi patienten ofte vil lægge stor vægt på selv små ændringer. Lægen skal derfor kunne formidle, at en lille stigning eller et lille fald ikke betyder, at tilstanden har ændret sig. Hvor stor ændringen skal være for at afspejle, at patientens tilstand har forandret sig, er forskellig for de forskellige markører, men som tommelfingerregel skal ændringen være et godt stykke over 10 %, før resultatet viser, at der er sket en forværring eller en forbedring hos patienten (se eksempler i Tabel 3).

### SCREENING

*Patienten fortæller, at han for nylig er screenet for prostatacancer, og at han er bekymret, fordi han er indkaldt til yderligere udredning. Han føler sig overbevist om, at han er alvorligt syg.*

Anvendelse af blodprøver – og andre parakliniske undersøgelser – til screening kræver grundige overvejelser.

Hvis prøven er perfekt, vil et positivt svar altid være tegn på sygdom, og et negativt svar vil altid fastslå, at sygdommen ikke er til stede. Men den perfekte analyse findes ikke. Der vil altid være nogle af dem, der ikke er syge, som alligevel får et positivt svar. Og jo flere man screener, jo mindre sikkert er svaret. Det kan illustreres med et regneeksempel.

En population på 10.000 mænd tilbydes screening. Forventningen er, at halvdelen har prostatacancer, det vil sige, at 5.000 har cancer. Vi har en test, som er positiv hos alle med cancer (den diagnostiske sensitivitet er 100 %), men også hos 5 % af de raske mænd (den diagnostiske specificitet er 95 %). Så når 5.125 mænd har en positiv test, er der 125, som ikke har cancer. Vi ved bare ikke, hvem det er.

I et mere realistisk scenario kunne sygdomsrisikoen være 10 % og ikke som i eksemplet ovenfor 50 %. I dette scenario ville det være 50.000 mænd, der måtte screenes, for at man kan finde de 5.000 mænd med prostatacancer. Det vil give en positiv test for 6.125 mænd, selv om der kun er 5.000 af dem, der har cancer. Med andre ord, jo bredere man screener, jo større er risikoen for, at personer uden sygdom bliver anbragt i den gale kasse.

Eksemplet er stærkt forenklet, men det skal illustrere, at et positivt resultat ikke giver sikkerhed for sygdom. En positiv

screeningstest må følges op af yderligere undersøgelser, og det er vigtigt at kunne forklare patienten, at en positiv test ikke giver sikkerhed for diagnosen. Den betyder alene, at der er behov for yderligere undersøgelser for at kunne afklare, om patienten er rask eller syg.

Har screeningstesten en diagnostisk sensitivitet på under 100 %, bliver det endnu mere kompliceret, fordi det vil betyde, at heller ikke et negativt resultat giver sikkerhed for fravær af sygdom.

#### UDVIKLINGEN I BRUG AF LABORATORIEPRØVER

Brug af blodprøver kom for alvor i gang midt i det forrige århundrede, men på det tidspunkt var antallet af prøver, der kunne udføres, begrænset, og analysen af den enkelte prøve var både dyr og tog lang tid.

I dag kan hospitalernes klinisk biokemiske afdelinger analysere for mange hundrede forskellige stoffer. De fleste af analyserne laves på automatiseret udstyr, og lægen kan ofte have svar samme dag, som prøven er taget. Flere og flere analyser kan laves af den praktiserende læge eller af patienten selv.

I Danmark udføres der mere end 75 millioner analyser på blodprøver om året, og forventningen er, at forbruget af såvel blodprøver som andre parakliniske analyser fortsat vil stige. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### LABORATORY TESTS

Blood tests and other paraclinical tests are increasingly employed for diagnostic purposes, to follow treatment and in relation to screening programs.

When used for diagnostic purposes the results are usually compared to a reference interval, the 95% range obtained for individuals not suffering from known diseases. The nature of the reference interval implies that 2.5% of individuals not suffering from the disease in question will have values above as well as below the limits.

For analysis used to guide treatment response it is important to take account of the uncertainty induced by the analytical process and from the biological variation. Such factors must be considered when judging whether the results present a significant change in the patient.

An efficient use of biomarkers for screening purposes demands knowledge of diagnostic sensitivity and specificity. In addition, it is important to recall that compared to focused screening a broad screening will result in a higher proportion of false positive results.

## LITTERATUR

1. Diamandis EP, Bast RC Jr, Gold P et al. Reflection on the discovery of carcinoembryonic antigen, prostate-specific antigen, and cancer antigens CA125 and CA19-9. Clin Chem 2013;59:22-31.
2. Weykamp, C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. Ann Lab Med 2013;33:393-400.
3. Bruns DE, Huth EJ, Magid E et al. Toward a checklist for reporting of studies of diagnostic accuracy of medical tests. Clin Chem 2000;46:893-5.
4. Westgard JO. Precision and accuracy: concepts and assessment by method evaluation testing. Crit Rev Clin Lab Sci 1981;13:283-330.
5. Westgard JO, Westgard SA. Measuring Analytical Quality: Total Analytical Error Versus Measurement Uncertainty. Clin Lab Med 2017;37:1-13.
6. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T et al. IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55: 420-31.
7. Nexø E, Buhl BB, Arendt, JFH. Vitamin B12 mangel uden anæmi – en vigtig diagnose. Månedsskrift for almen praksis 2017;11:895-904.